

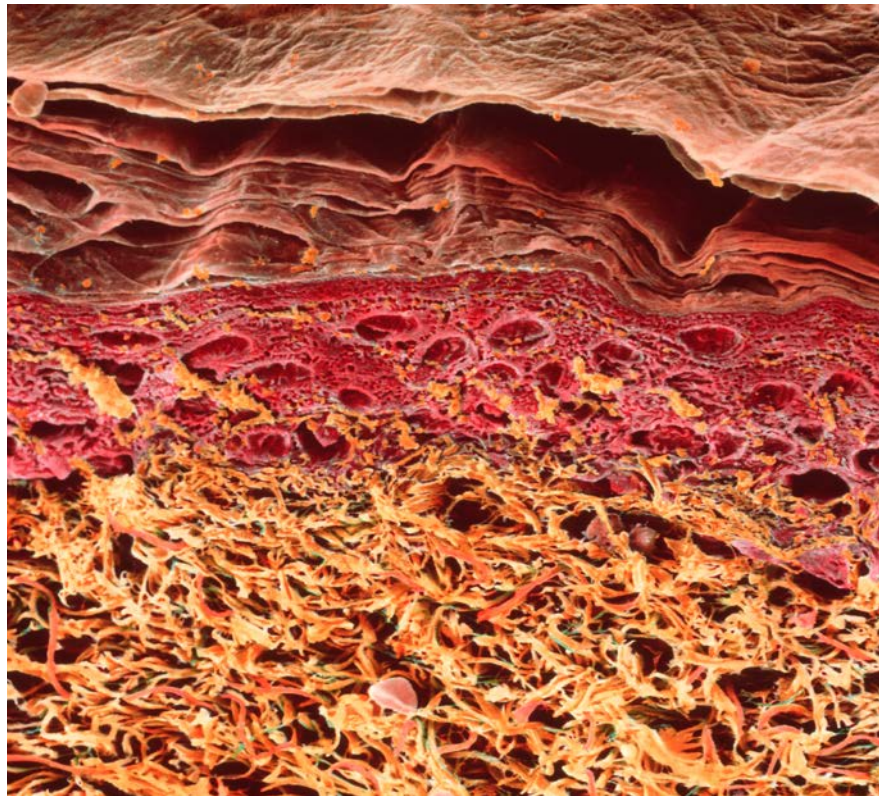
A

CTUALITÉS

P.6 Échos des labos
P.18 Livres du mois
P.20 Agenda
P.22 Homo sapiens informaticus
P.24 Cabinet de curiosités sociologiques

MÉDECINE

UNE PEAU HUMAINE RÉGÉNÉRÉE À L'AIDE DE CELLULES SOUCHES



Chez un individu sain, l'épiderme (ici en rose et rouge sur une coupe transversale vue en microscopie électronique à balayage) est solidement fixé au derme (en orange). Ce n'est plus le cas chez une personne atteinte d'épidermolyse bulleuse.

La peau d'un enfant atteint d'une maladie génétique rare a été réparée grâce à ses propres cellules souches, que l'on a génétiquement corrigées avant de les greffer.

Agé de sept ans, l'enfant était dans un état critique quand il fut admis, en juin 2015, à l'hôpital des enfants de l'université de la Ruhr, à Bochum, en Allemagne. Atteint d'une maladie génétique de la peau et des muqueuses, l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle, il avait perdu une partie de son épiderme à la suite d'une infection bactérienne et aucun traitement n'améliorait son état. Avec l'accord de ses parents et du comité éthique de l'université, l'équipe

médicale décida de pratiquer sur l'enfant une thérapie à la fois cellulaire et génique. Aujourd'hui, deux ans plus tard, celle-ci se révèle un succès.

Les épidermolyses bulleuses sont un groupe de maladies génétiques rares de la peau dues à des mutations sur des gènes codant des protéines de la matrice qui sert de support aux cellules, la matrice extracellulaire. Dans la forme jonctionnelle de la maladie, les mutations touchent des gènes qui codent la laminine-332, une protéine contribuant à l'ancrage des cellules dans la matrice. Cette protéine intervient

dans la fixation de l'épiderme (la couche cellulaire externe de la peau qui protège le corps de l'environnement extérieur) sur le derme (la couche qui donne à la peau sa résistance et son élasticité). Quand la laminine est mutée, l'adhérence des deux couches est plus faible et l'épiderme se décolle au moindre frottement. Aussi, dès la naissance de la personne atteinte, des lésions bulleuses apparaissent sur tout son corps.

En septembre 2015, l'enfant avait perdu 80 % de sa peau. Dans une région intacte, Tobias Hirsch et ses collègues ont prélevé un fragment de 4 centimètres carrés qu'ils ont mis en culture. Ils ont ensuite introduit le gène non muté de la laminine dans les cellules de l'échantillon, puis ont fait croître ce dernier jusqu'à obtenir près de 1 mètre carré de greffon,

tout en vérifiant que le nouveau gène ne perturbait pas la séquence d'autres gènes lorsqu'il s'insérait dans le génome des cellules. Le greffon a alors été transplanté sur le derme de l'enfant entre octobre 2015 et janvier 2016, d'abord sur les lésions des jambes et des bras, puis sur celles du dos et, enfin, sur les lésions restantes.

Au bout de quatre mois, non seulement l'enfant n'avait pas rejeté la greffe, mais l'épiderme s'était régénéré et adhérait désormais fermement au derme, sans former de cloques, signe que des cellules portant le bon gène de la laminine avaient colonisé durablement la peau. Par quel mécanisme ? Dans la culture des cellules du patient, les chercheurs ont repéré trois types cellulaires : des colonies de cellules non différenciées qui prolifèrent et sont capables de se renouveler (holoclones), des cellules différenciées se renouvelant difficilement (paraclones) et des intermédiaires (méroclones). Le renouvellement du greffon était-il assuré par les holoclones ?

Pour le savoir, les chercheurs ont suivi le devenir de ces différents types cellulaires à l'aide de prélèvements effectués avant la greffe, et quatre et huit mois après. Ils ont ainsi observé que nombre de paraclones et de méroclones avaient peu à peu disparu. Au bout de huit mois, la quasi-totalité de la peau était dérivée d'une petite population des holoclones initiaux, ce qui suggère que la peau est maintenue par un petit nombre de cellules souches contenues dans ces colonies – en d'autres termes, des cellules souches de l'épiderme qui ont été corrigées avec le gène de la laminine. Ainsi, la greffe a fourni un nouveau réservoir de cellules souches corrigées qui alimente l'épiderme de l'enfant et s'est maintenu jusqu'à aujourd'hui. Un résultat par ailleurs en faveur d'une idée longtemps débattue : la peau se régénérerait à partir non pas d'un grand nombre de cellules précurseurs de l'épiderme, mais d'un petit groupe de cellules souches spécialisées.

Certes, il s'agit à présent de suivre l'évolution à long terme de l'enfant pour s'assurer que sa peau reste stable. Ses muqueuses internes, par ailleurs, n'ont pas pu être traitées et restent très fragiles, notamment celle de l'œsophage. Néanmoins, depuis mars 2016, il est de retour à l'école. ■

MARIE-NEIGE CORDONNIER

T. Hirsch *et al.*, *Nature*, vol. 551, pp. 327-332, 2017 ; M. Aragona et C. Blanpain, *Nature*, vol. 551, pp. 306-307, 2017

Comment ont évolué les inégalités de richesse

Une équipe dirigée par Timothy Kohler, de l'université d'État de Washington, et Michael Smith, de l'université d'État de l'Arizona, a étudié le développement des inégalités de richesse au fil des millénaires en comparant 63 sites archéologiques de divers endroits dans le monde et de diverses époques. Elle révèle que les inégalités se sont davantage marquées en Eurasie qu'en Amérique du Nord et en Mésoamérique. L'éclairage de Michelle Elliott.



Propos recueillis par MAURICE MASHAAL

MICHELLE ELLIOTT
maître de conférences
à l'université Paris 1
Panthéon-Sorbonne
(UMR 7041)

Quelles régions et quelles époques l'échantillon de sites archéologiques étudié couvre-t-il ?

Sont représentées l'Amérique du Nord, la Mésoamérique, l'Europe et l'Asie. Deux sites africains sont aussi inclus, l'un en Égypte et l'autre en Afrique du Sud. Sur le plan chronologique, cet échantillon s'étend sur les 9 millénaires avant notre ère pour l'Ancien Monde (à l'exception du site sud-africain, qui est actuel), et de 1000 avant notre ère jusqu'au *xviii*^e siècle pour le Nouveau Monde.

Timothy Kohler et ses collègues ont choisi, comme critère d'inégalités de richesse au sein d'une communauté, la variabilité de la taille des habitations. Pourquoi ?

D'une part, c'est un paramètre bien visible dans les vestiges archéologiques ; d'autre part, les études ethnographiques et historiques ont montré que la taille d'une habitation est étroitement corrélée au niveau économique de ses occupants. Ainsi, les habitations tendent à être de la même taille dans les groupes où les individus ont à peu près le même niveau économique, alors qu'il y aura plutôt un mélange de grandes et petites maisons dans les groupes où certains individus sont plus riches que les autres. La variabilité de la taille des maisons est donc un indicateur assez universel des inégalités de richesse, qui s'applique à tous les sites. Il n'en est pas de même avec, par exemple, les objets contenus dans les tombes, parce qu'ils varient avec la culture et parce que les sépultures ne représentent qu'une partie des membres de la société.

Comment les différents sites ont-ils été comparés ?

À partir des données disponibles, Timothy Kohler et ses collègues ont calculé le « coefficient de Gini » associé

à la taille des habitations de chaque site. Ce coefficient statistique mesure la variabilité de cette taille : il va de 0, si toutes les habitations sont de taille similaire (pas d'inégalités de richesse), à 1, si l'une d'elles est beaucoup plus grande que les autres (une personne monopolise toutes les richesses). Par ailleurs, la plupart des sites eurasiatiques étant plus anciens que les sites américains, les chercheurs ont établi une échelle de comparaison en classant les sites selon la durée écoulée depuis l'apparition de l'agriculture dans la région en question.

Qu'en concluent-ils ?

Comme on s'y attendait, les inégalités se révèlent plus fortes dans les sites d'agriculteurs que dans les sites de chasseurs-cueilleurs, et elles sont d'autant plus prononcées que la société a une grande population, une structure politique complexe ou un régime autoritaire. Plus surprenante est la constatation que, passé 2 500 années d'agriculture, le niveau des inégalités de richesse se stabilise dans les sites américains alors qu'il augmente sensiblement en Eurasie.

Comment expliquer cette différence ?

Selon Timothy Kohler et ses collègues, elle serait due à la présence en Eurasie – mais pas en Amérique – de grands animaux domestiques (bovins, chevaux...) capables de transporter des marchandises, de labourer des champs et de véhiculer des guerriers. Cela aurait favorisé la compétition au sein de la société et permis à certains d'acquiescer plus de terres et de pouvoir, avec parfois la constitution d'une classe de paysans sans terre. L'hypothèse est intéressante, mais reste à prouver. L'étude des sociétés pastorales andines, qui disposaient de lamas et d'alpagas pour le transport de marchandises, mais pas pour labourer ou pour porter des cavaliers, serait un bon test. Il reste donc à compléter ces travaux inédits avec des sites plus nombreux, représentatifs de toutes les régions et toutes les périodes. ■

T. A. Kohler *et al.*, *Nature*, M. Elliott, *ibid.*, en ligne le 15 novembre 2017